

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-41479

(43) 公開日 平成7年(1995)2月10日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

C 0 7 D 487/04

識別記号

1 4 7

庁内整理番号

7019-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数4 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願平5-185760

(22) 出願日 平成5年(1993)7月28日

特許法第30条第1項適用申請有り 平成5年3月5日、  
社団法人日本薬学会発行の「日本薬学会第113年会講演  
要旨集2」に発表

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(72) 発明者 永松 朝文

岡山県岡山市津島中1丁目3番1-301

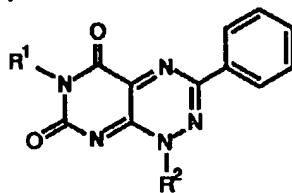
(74) 代理人 弁理士 北川 富造

(54) 【発明の名称】 7-アザプテリジン類およびその製造方法

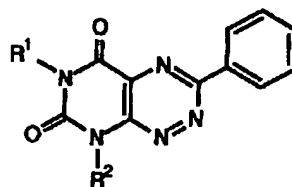
(57) 【要約】

【目的】 7-アザプテリジン類の1位または8位を選択的にアルキル化する方法、およびこれによって種々の生理活性物質を提供すること。

【構成】 式



または



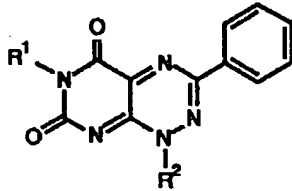
(式中、R¹はメチル基またはフェニル基を示し、R²はアルキル基またはシクロアルキル基を示す。) で表され

る7-アザプテリジン類およびその製造方法。

1

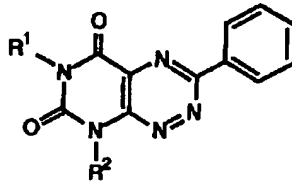
【特許請求の範囲】

【請求項1】 式



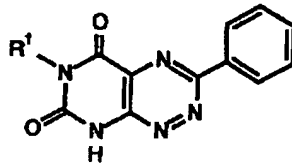
(式中、 $R^1$ はメチル基またはフェニル基を示し、 $R^2$ はアルキル基またはシクロアルキル基を示す。)で表される7-アザプテリジン類。

【請求項2】 式



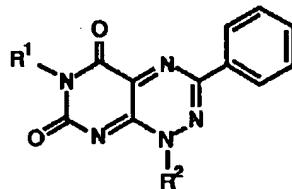
(式中、 $R^1$ はメチル基またはフェニル基を示し、 $R^2$ はアルキル基またはシクロアルキル基を示す。)で表される7-アザプテリジン類。

【請求項3】 式

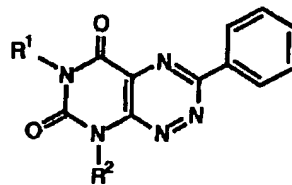


(式中、 $R^1$ はメチル基またはフェニル基を示す。)で表される化合物を有機溶媒中塩基存在下、式 $R^2-X$

(式中、 $R^2$ はアルキル基またはシクロアルキル基を示し、 $X$ はハロゲン原子を示す。)で表されるハロゲン化アルキルと反応させることを特徴とする式



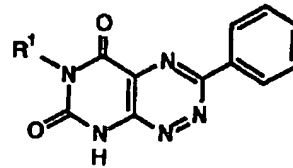
または



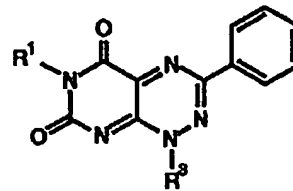
2

(式中、 $R^1$ および $R^2$ は前記と同意義である。)で表される7-アザプテリジン類の製造方法。

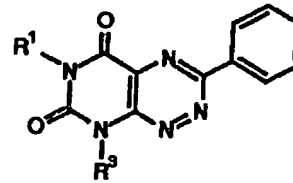
【請求項4】 式



(式中、 $R^1$ はメチル基またはフェニル基を示す。)で表される化合物を有機溶媒中塩基存在下、式 $R^3_2SO_4$  (式中、 $R^3$ はアルキル基を示す。)で表されるジアルキル硫酸と反応させることを特徴とする式



または



(式中、 $R^1$ および $R^3$ は前記と同意義である。)で表される7-アザプテリジン類の製造方法。

【発明の詳細な説明】

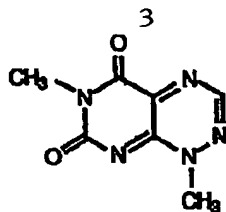
【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、生理活性の期待される新規な7-アザプテリジン類およびその選択的な製造方法に関する。

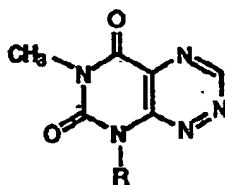
【0002】

【従来の技術】プテリジンの7位に窒素が導入された7-アザプテリジン類、すなわちピリミド[5,4-e]-1,2,4-トリアジン-5,7-ジオン骨格を有する抗生物質として、トキソフラビン、フェルベヌリン、2-メチルフェルベヌリン(MSD-92)およびレウマイシンがこれまで知られている。下記にこれらの構造を示す。

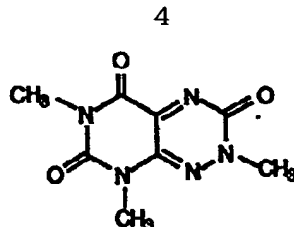
【0003】



Toxoflavin



R = H: Reumycin  
R = CH<sub>3</sub>: Fervenuin



2-Methylfervenuin  
(MSD-92)

【0004】8位の置換基を有するフェルベヌリン型の誘導体は、テトラヘドロンレターズ1973年 1577頁に記載の方法およびブリティン オブ ザ ケミカルサイエティ オブ ジャパン 第48巻 2884頁(1975年)に記載の方法に準じ合成される。しかしながら、この反応は酸化還元反応を経由し、反応操作等が複雑で収率も低く工業的利用価値も低い。

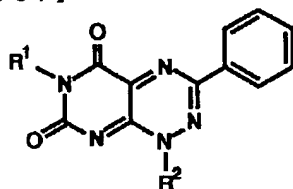
【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、7-アザプテリジン類の1位または8位を選択的にアルキル化する方法、およびこれによって種々の生理活性物質を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者は、7-アザプテリジン類の1位または8位を選択的にアルキル化する方法を種々検討し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、式

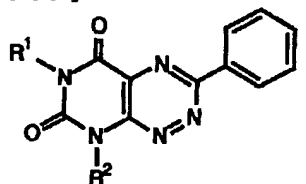
【0007】



[1]

【0008】または

【0009】



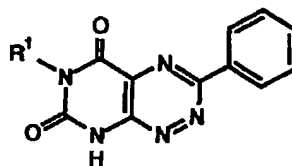
[2]

【0010】(式中、R<sup>1</sup>はメチル基またはフェニル基を示し、R<sup>2</sup>はアルキル基またはシクロアルキル基を示す。)で表される7-アザプテリジン類である。

【0011】また、他の本発明は、式

【0012】

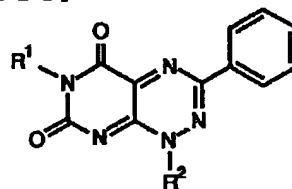
\*



[3]

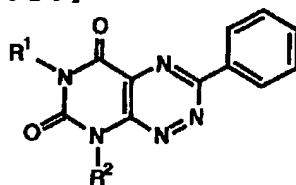
【0013】(式中、R<sup>1</sup>はメチル基またはフェニル基を示す。)で表される化合物を有機溶媒中塩基存在下、式R<sup>2</sup>-X(式中、R<sup>2</sup>はアルキル基またはシクロアルキル基を示し、Xはハロゲン原子を示す。)で表されるハロゲン化アルキルと反応させることを特徴とする式

【0014】



[1]

【0015】または  
30 【0016】



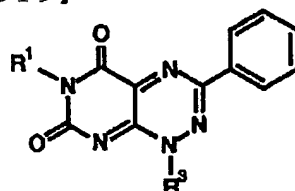
[2]

【0017】(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記と同意義である。)で表される7-アザプテリジン類の製造方法である。

40 【0018】また、他の本発明は、前記式3の化合物を有機溶媒中塩基存在下、式R<sup>3</sup><sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(式中、R<sup>3</sup>はアルキル基を示す。)で表されるジアルキル硫酸と反応させることを特徴とする式

【0019】

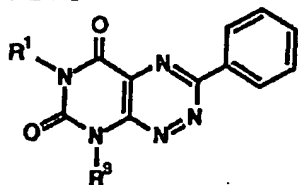
\*



[4]

5

【0020】または  
【0021】



【5】

【0022】(式中、 $R^1$ および $R^3$ は前記と同意義である。)で表される7-アザアテリジン類の製造方法である。

【0023】本発明において、ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子である。アルキル基とは炭素原子数1~7の鎖状または分枝鎖状のアルキル基であり、たとえばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ヘプチル基、イソヘプチル基などである。シクロアルキル基とは炭素原子数3~8のシクロアルキル基であり、たとえばシクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロオクチル基などである。

【0024】出発物質の式3の化合物は、ケミカル アンド ファーマシューティカル プリティン (Chem. Pharm. Bull), 41巻, 362頁(1993年)の方法に準じ合成される。

【0025】式3の化合物の選択的アルキル化反応によるトキソフラビン型化合物(式1)およびフェルベヌリン型化合物(式2)の合成は、以下に示した方法により試みた。

【0026】まず、1級アルキル化剤による式3の化合物のアルキル化について述べる。式3の化合物をジオキサン中、 $K_2CO_3$ 、 $NaH$ 、 $NaHCO_3$ 、 $K_2CO_3$ などの塩基存在下、アルキル試薬として各種ジアルキル硫酸を20~120℃で反応させることより、トリアジン環部位の1位のみがアルキル化された式4の化合物を得る。

【0027】また、同様条件下、溶媒としてジオキサンの代わりにDMFを用い同じ反応を試みたところ、この場合はピリミジン環部位の8位のみがアルキル化された式5の化合物を得た。このアルキル化でジアルキル硫酸の代わりに各種ヨードアルキルを用いた場合は、溶媒の相違に関わらず式2の化合物のみを得た。

【0028】次に、2級アルキル化剤による式3の化合物のアルキル化について述べる。2級の各種プロモアル

6

キルによるアルキル化の相違は、ジオキサン中、1級アルキルと同様条件下では式1の化合物のみが得られ、ジオキサンの代わりにDMFを用いた場合は、主に式2の化合物を得た。

【0029】最後に3級アルキル化剤による式3の化合物のアルキル化について述べる。ジオキサン中での3級アルキルの場合は7位のカルボニルの立体障害が考えられるため式2の化合物は得られず、式1の化合物のみを得た。ただし、溶媒としてDMFを用いた場合はこのアルキル化は進行しなかった。

【0030】

【発明の効果】従来、7-アザアテリジン類の1位に置換基を有するものはメチル基を除き知られていない。本発明により、選択的に1位または8位にアルキル基を導入することが可能となり、生理活性の期待される化合物を提供できた。

【0031】

【実施例】以下、実施例を挙げ、本発明をさらに詳細に説明する。

実施例1-1. Method A

ジオキサン(50ml)に6-メチル-3-フェニルピリミド[5, 4-e]-1, 2, 4-トリアジン-5, 7(6H, 8H)-ジオン(1a, 0.51g, 2ミリモル)、ジメチル硫酸(0.76g, 6ミリモル)および炭酸カリウム(0.55g, 4ミリモル)を加えて、120℃の油浴で2時間攪拌下加熱還流した。反応終了後、反応液から炭酸カリウムを濾過除去し、濾液を減圧下濃縮。この残渣を氷水(100ml)中に加えた後、酢酸エチル(30ml, 3回)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル(100ml)を加え析出した結晶を濾取、それを40%ジオキサン水溶液で再結晶して、1位がメチル化された生成物1, 6-ジメチル-3-フェニルピリミド[5, 4-e]-1, 2, 4-トリアジン-5, 7(1H, 6H)-ジオン(2a, 0.49g, 91%)を得た。

【0032】ジメチル硫酸の代わりに他のジアルキル硫酸を用い、また、1aの代わりに3, 6-ジフェニルピリミド[5, 4-e]-1, 2, 4-トリアジン-5, 7(6H, 8H)-ジオン(1b)を用い、上記と同様に反応、処理し、対応する1-アルキル誘導体を製造した。これらを下記表1に示した。

【0033】

【表1】

Compd. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Yield (%)	mp (°C) <sup>a)</sup> Appearance
2a	Me	Me	91	228 (dec.) yellow needles
2b	Me	Bt	79	163 (dec.) yellow powder
2c	Me	n-Pro	80	169 (dec.) yellow powder
2d	Me	n-Bu	82	172 (dec.) yellow powder
2e	Ph	Me	86	245 (dec.) orange needles
2f	Ph	Bt	76	192 (dec.) yellow prisms
2g	Ph	n-Pro	88	135 (dec.) yellow needles
2h	Ph	n-Bu	82	178 (dec.) yellow needles

【0034】実施例1-2, Method B  
ジオキサン(50ml)に1a(0.51g, 2ミリモル)、ジメチル硫酸(0.76g, 6ミリモル)および60%鉱油懸濁状の水素化ナトリウム(0.16g, 4ミリモル)を加えて、室温(20°C)で2時間攪拌した。反応終了後、反応液から水素化ナトリウムを濾過除去し、濾液を減圧下濃縮。この残渣を氷水(100ml)中に加えた後、酢酸エチル(30ml, 3回)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル(100ml)を加え析出した結晶を濾取、それを40%ジオキサン水溶液で再結晶して1位がメチル化された生成物2a(0.46g, 85%)を得た。ジメチル硫酸の代わりに他のジアルキル硫酸を用い、また、1aの代わりに1bを用い、上記と同様に反応、処理し、それぞれ表1で示した1-アルキル誘導体を製造した。本方法による2b~2hの収率は79~85%であった。

【0035】実施例1-3, Method C  
ジオキサン(50ml)に1a(0.51g, 2ミリモル)、ジメチル硫酸(0.76g, 6ミリモル)および炭酸水素ナトリウム(0.34g, 4ミリモル)を加えて、120°Cの油浴で2時間攪拌下加熱還流した。反応終了後、反応液から炭酸水素ナトリウムを濾過除去し、濾液を減圧下濃縮。この残渣を氷水(100ml)中に加えた後、酢酸エチル(30ml, 3回)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル(100ml)を加え析出した結晶を濾取、それを40%ジオキサン水溶液で再結晶して1位がメチル化された生成物2a

20\* (0.47g, 87%)を得た。

【0036】ジメチル硫酸の代わりに他のジアルキル硫酸を用い、また、1aの代わりに1bを用い、上記と同様に反応、処理し、それぞれ表1で示した1-アルキル誘導体を製造した。本方法による2b~2hの収率は81~88%であった。

【0037】実施例2-1, Method A  
ジメチルホルムアミド(50ml)に1a(0.51g, 2ミリモル)、ジメチル硫酸(0.76g, 6ミリモル)および炭酸カリウム(0.55g, 4ミリモル)を加えて、140°Cの油浴で2時間攪拌下加熱還流した。反応終了後、反応液から炭酸カリウムを濾過除去し、濾液を減圧下濃縮。この残渣を氷水(100ml)中に加えた後、酢酸エチル(30ml, 3回)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル(100ml)を加え析出した結晶を濾取、それを40%ジオキサン水溶液で再結晶して8位がメチル化された生成物6, 8-ジメチル-3-フェニルピリミド[5, 4-e]-1, 2, 4-トリアジン-5, 7(6H, 8H)-ジオン(3a, 0.48g, 89%)を得た。

【0038】ジメチル硫酸の代わりに他のジアルキル硫酸を用い、また、1aの代わりに3, 6-ジフェニルピリミド[5, 4-e]-1, 2, 4-トリアジン-5, 7(6H, 8H)-ジオン(1b)を用い、上記と同様に反応、処理し、対応する8-アルキル誘導体を製造した。これらを下記表2に示した。

【0039】

【表2】

Compd. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Yield (%)	mp (°C) <sup>a)</sup> Appearance
3a	Me	Me	89	277 - 279 yellow needles
3b	Me	Bt	86	222 - 224 yellow powder
3c	Me	n-Pro	78	174 - 176 yellow needles
3d	Me	n-Bu	81	179 - 181 yellow powder
3e	Ph	Me	85	269 - 271 yellow needles
3f	Ph	Bt	75	242 - 244 yellow needles
3g	Ph	n-Pro	84	237 - 239 yellow needles
3h	Ph	n-Bu	80	220 - 222 yellow needles

【0040】実施例2-2, Method B  
ジメチルホルムアミド(50ml)に1a(0.51g, 2ミリモル)、ジメチル硫酸(0.76g, 6ミリモル)および60%鉱油懸濁状の水素化ナトリウム(0.16g, 4ミリモル)を加えて、室温(20℃)で2時間攪拌した。反応終了後、反応液から水素化ナトリウムを濾過除去し、濾液を減圧下濃縮。この残渣を氷水(100ml)中に加えた後、酢酸エチル(30ml, 3回)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル(100ml)を加え析出した結晶を濾取、それを40%ジオキサン水溶液で再結晶して8位がメチル化された生成物3a(0.43g, 80%)を得た。

【0041】ジメチル硫酸の代わりに他のジアルキル硫酸を用い、また、1aの代わりに1bを用い、上記と同様に反応、処理し、それぞれ表2で示した8-アルキル誘導体を製造した。本方法による3b~3hの収率は76~85%であった。

【0042】実施例2-3, Method C  
ジメチルホルムアミド(50ml)に1a(0.51g, 2ミリモル)、ジメチル硫酸(0.76g, 6ミリモル)および炭酸水素ナトリウム(0.34g, 4ミリモル)を加えて、140℃の油浴で2時間攪拌下加熱還流した。反応終了後、反応液から炭酸水素ナトリウムを濾過除去し、濾液を減圧下濃縮。この残渣を氷水(100ml)中に加えた後、酢酸エチル(30ml, 3回)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル(100ml)を加え析出した結晶を濾取、それを40%ジオキサン水溶液で再結晶して8位がメチル化された生成物3a(0.47g, 87%)を得た。

20\*【0043】ジメチル硫酸の代わりに他のジアルキル硫酸を用い、また、1aの代わりに1bを用い、上記と同様に反応、処理し、それぞれ表2で示した8-アルキル誘導体を製造した。本方法による3b~3hの収率は80~87%であった。

【0044】実施例2-4, Method D  
ジオキサンまたはジメチルホルムアミド(50ml)に1a(0.51g, 2ミリモル)、ヨウ化メチル(1.42g, 10ミリモル)および炭酸カリウム(0.55g, 4ミリモル)を加えて、140℃の油浴で2時間攪拌下加熱還流した。反応終了後、反応液から炭酸カリウムを濾過除去し、濾液を減圧下濃縮。この残渣を氷水(100ml)中に加えた後、酢酸エチル(30ml, 3回)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル(100ml)を加え析出した結晶を濾取、それを40%ジオキサン水溶液で再結晶して8位がメチル化された生成物3a(0.46g, 85%)を得た。

【0045】ヨウ化メチルの代わりに他のハロゲン化アルキルを用い、また、1aの代わりに1bを用い、上記と同様に反応、処理し、それぞれ表2で示した8-アルキル誘導体を製造した。本方法による3b~3hの収率は78~85%であった。

【0046】実施例2-5, Method E  
ジオキサンまたはジメチルホルムアミド(50ml)に1a(0.51g, 2ミリモル)、ヨウ化メチル(1.42g, 10ミリモル)および60%鉱油懸濁状の水素化ナトリウム(0.16g, 4ミリモル)を加えて、室温(20℃)で2時間攪拌した。反応終了後、反応液から水素化ナトリウムを濾過除去し、濾液を減圧下濃縮。この残渣を氷水(100ml)中に加えた後、酢酸エチ

11

ル(30ml, 3回)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル(100ml)を加え析出した結晶を濾取、それを40%ジオキサン水溶液で再結晶して8位がメチル化された生成物3a(0.43g, 80%)を得た。

【0047】ヨウ化メチルの代わりに他のハロゲン化アルキルを用い、また、1aの代わりに1bを用い、上記と同様に反応、処理し、それぞれ表2で示した8-アルキル誘導体を製造した。本方法による3b~3hの収率は74~80%であった。

【0048】実施例2-6, Method F  
ジオキサンまたはジメチルホルムアミド(50ml)に1a(0.51g, 2ミリモル)、ヨウ化メチル(1.42g, 10ミリモル)および炭酸水素ナトリウム(0.34g, 4ミリモル)を加えて、140℃の油浴で2時間攪拌下加熱還流した。反応終了後、反応液から炭酸水素ナトリウムを濾過除去し、濾液を減圧下濃縮。この残渣を氷水(100ml)中に加えた後、酢酸エチル(30ml, 3回)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル(100ml)を加え析出した結晶を濾取、それを40%ジオキサン水溶液で再結晶して8位がメチル化された生成物3a(0.43g, 80%)を得た。

【0049】ヨウ化メチルの代わりに他のハロゲン化ア\*

12

\*ルキルを用い、また、1aの代わりに1bを用い、上記と同様に反応、処理し、それぞれ表2で示した8-アルキル誘導体を製造した。本方法による3b~3hの収率は82~86%であった。

【0050】実施例3-1, Method A

ジオキサン(50ml)に1a(0.51g, 2ミリモル)、臭化シクロペンチル(0.89g, 6ミリモル)および炭酸カリウム(0.55g, 4ミリモル)を加えて、120℃の油浴で2時間攪拌下加熱還流した。反応終了後、反応液から炭酸カリウムを濾過除去し、濾液を減圧下濃縮。この残渣を氷水(100ml)中に加えた後、酢酸エチル(30ml, 3回)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル(100ml)を加え析出した結晶を濾取、それを40%ジオキサン水溶液で再結晶して1位がシクロペンチル化された生成物1-シクロペンチル-6-メチル-3-フェニルピリミド[5, 4-e]-1, 2, 4-トリアジン-5, 7(1H, 6H)-ジオン(2i, 0.52g, 81%)を得た。

【0051】1aに臭化シクロヘキシルまたは臭化イソプロピル、1bに臭化シクロペンチル、臭化シクロヘキシル、臭化イソプロピルまたは臭化tertブチルを、上記と同様に反応、処理し、それぞれ1-アルキル誘導体2j-2oを製造した。これらを下記表3に示した。

【0052】

【表3】

Compd. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Yield (%)	mp (°C) <sup>a)</sup> Appearance
2i	Me	Cyclopentyl	81	228 - 230 yellow powder
2j	Me	Cyclohexyl	79	273 - 275 yellow powder
2k	Me	iso-Pro	85	252 - 254 yellow powder
2l	Ph	Cyclopentyl	85	224 - 226 yellow powder
2m	Ph	Cyclohexyl	81	286 - 288 yellow powder
2n	Ph	iso-Pro	78	237 - 239 yellow powder
2o	Ph	tert-Bu	85	275 - 277 orange powder

【0053】実施例3-2, Method B  
ジオキサン(50ml)に1a(0.51g, 2ミリモル)、臭化シクロペンチル(0.89g, 6ミリモル)および60%鉱油懸濁状の水素化ナトリウム(0.16g, 4ミリモル)を加えて、室温(20℃)で2時間攪拌した。反応終了後、反応液から水素化ナトリウムを濾過除去し、濾液を減圧下濃縮。この残渣を氷水(100

※ml)中に加えた後、酢酸エチル(30ml, 3回)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル(100ml)を加え析出した結晶を濾取、それを40%ジオキサン水溶液で再結晶して1位がシクロペンチル化された生成物2i(0.47g, 73%)を得た。

【0054】1aに臭化シクロヘキシルまたは臭化イソ

13

プロピル、1bに臭化シクロペンチル、臭化シクロヘキシル、臭化イソプロピルまたは臭化tertブチルを、上記と同様に反応、処理し、それぞれ表3に示した1-アルキル誘導体2j-2oを製造した。本方法による生成物2j-2oの収率は73~83%であった。

【0055】実施例3-3, Method C  
ジオキサン(50ml)に1a(0.51g, 2ミリモル)、臭化シクロペンチル(0.89g, 6ミリモル)および炭酸水素ナトリウム(0.34g, 4ミリモル)を加えて、120℃の油浴で2時間攪拌下加熱還流した。反応終了後、反応液から炭酸水素ナトリウムを濾過除去し、濾液を減圧下濃縮。この残渣を氷水(100ml)中に加えた後、酢酸エチル(30ml, 3回)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル(100ml)を加え析出した結晶を濾取、それを40%ジオキサン水溶液で再結晶して1位がシクロペンチル化された生成物2i(0.52g, 81%)を得た。

【0056】1aに臭化シクロヘキシルまたは臭化イソプロピル、1bに臭化シクロペンチル、臭化シクロヘキシル、臭化イソプロピルまたは臭化tertブチルを、上記と同様に反応、処理し、それぞれ表3に示した1-アルキル誘導体2j-2oを製造した。本方法による生成物2j-2oの収率は76~87%であった。

10

\*

14

\*【0057】実施例4-1, Method A  
ジメチルホルムアミド(50ml)に1a(0.51g, 2ミリモル)、臭化シクロペンチル(0.89g, 6ミリモル)および炭酸カリウム(0.55g, 4ミリモル)を加えて、140℃の油浴で2時間攪拌下加熱還流した。反応終了後、反応液から炭酸カリウムを濾過除去し、濾液を減圧下濃縮。この残渣を氷水(100ml)中に加えた後、酢酸エチル(30ml, 3回)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル(100ml)を加え析出した結晶を濾取、それを40%ジオキサン水溶液で再結晶して8位がシクロペンチル化された生成物8-シクロペンチル-6-メチル-3-フェニルピリミド[5,4-e]-1,2,4-トリアジン-5,7(6H,8H)-ジオン(3i, 0.42g, 65%)を得た。

【0058】1aに臭化シクロヘキシル、1bに臭化シクロペンチル、臭化シクロヘキシルまたは臭化イソプロピルを、上記と同様に反応、処理し、それぞれ8-アルキル誘導体3j-2mを製造した。これらを下記表4に示した。

【0059】

【表4】

Compd. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Yield (%)	mp (°C) Appearance
3i	Me	Cyclopentyl	65	211 - 213 yellow powder
3j	Me	Cyclohexyl	42 <sup>a)</sup>	207 - 209 yellow powder
3k	Ph	Cyclopentyl	72	247 - 249 yellow powder
3l	Ph	Cyclohexyl	49 <sup>b)</sup>	282 - 284 yellow powder
3m	Ph	iso-Pro	82	244 - 246 yellow powder

【0060】a) In this preparation, toxoflavin type compound 2j of 33% was obtained as a by-product

b) In this preparation, toxoflavin type compound 2m of 40% was obtained as a by-product

なお、表4に示したように、この反応条件で1aおよび1bに2級のアシル化剤として臭化シクロヘキシルを用いた場合、1-アルキル誘導体2jおよび2mがそれぞれ副生したので、再結晶する前に混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(ベンゼン:酢酸エチル=9:1)でそれぞれを分離精製した後、再結晶を行った。

【0061】実施例4-2, Method B

ジメチルホルムアミド(50ml)に1a(0.51

※g, 2ミリモル)、臭化シクロペンチル(0.89g, 6ミリモル)および60%鉱油懸濁状の水素化ナトリウム(0.16g, 4ミリモル)を加えて、室温(20℃)で2時間攪拌した。反応終了後、反応液から水素化ナトリウムを濾過除去し、濾液を減圧下濃縮。この残渣を氷水(100ml)中に加えた後、酢酸エチル(30ml, 3回)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル(100ml)を加え析出した結晶を濾取、それを40%ジオキサン水溶液で再結晶して8位がシクロペンチル化された生成物3i(0.52g, 80%)を得た。

40

※50



## 15

【0062】1aに臭化シクロヘキシル、1bに臭化シクロペンチル、臭化シクロヘキシルまたは臭化イソプロピルを、上記と同様に反応、処理し、それぞれ表4に示した8-アルキル誘導体3j, 3k, 3l, および3mをそれぞれ30%, 77%, 38%および77%で得た。この反応条件で1aおよび1bに2級のアシル化剤として臭化シクロヘキシルを用いた場合、1-アルキル誘導体2jおよび2mがそれぞれ副生したので、再結晶する前に混合物をシリカゲルクロマトグラフィー

(ベンゼン：酢酸エチル＝9：1)でそれぞれを分離精製した後、再結晶を行った。2jおよび2mの収率はそれぞれ35%および40%であった。

【0063】実施例4-3, Method C  
ジメチルホルムアミド(50ml)に1a(0.51g, 2ミリモル)、臭化シクロペンチル(0.89g, 6ミリモル)および炭酸水素ナトリウム(0.34g, 4ミリモル)を加えて、140℃の油浴で2時間攪拌下加熱還流した。反応終了後、反応液から炭酸水素ナトリウムを濾過除去し、濾液を減圧下濃縮。この残渣を氷水

## 16

(100ml)中に加えた後、酢酸エチル(30ml, 3回)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル(100ml)を加え析出した結晶を濾取、それを40%ジオキサン水溶液で再結晶して8位がシクロペンチル化された生成物3i(0.54g, 84%)を得た。

【0064】1aに臭化シクロヘキシル、1bに臭化シクロペンチル、臭化シクロヘキシルまたは臭化イソプロピルを、上記と同様に反応、処理し、それぞれ表4に示した8-アルキル誘導体3j, 3k, 3lおよび3mをそれぞれ36%, 81%, 41%および83%で得た。この反応条件で1aおよび1bに2級のアシル化剤として臭化シクロヘキシルを用いた場合、1-アルキル誘導体2jおよび2mがそれぞれ副生したので、再結晶する前に混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(ベンゼン：酢酸エチル＝9：1)でそれぞれを分離精製した後、再結晶を行った。2jおよび2mの収率はそれぞれ32%および38%であった。